

بررسی ارتباط اتو آنتی بادی (Anti-β2GP1) با سندرم حاد کرونری

هادی بزازی^{۱*}، دکتر علیرضا احمدی^{**}، دکتر محمدعلی رضائی^{***}، دکتر عارف صالحی^{***}، مسعود

بازوری[†]

^{*}مربی گروه علوم آزمایشگاهی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، ^{**}استادیار گروه علوم آزمایشگاهی - دانشگاه علوم پزشکی گلستان، ^{***}استادیار گروه

داخلی - دانشگاه علوم پزشکی گلستان، [†]کارشناس آزمایشگاه - دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۱۹ تاریخ تایید: ۸۷/۹/۲۸

چکیده:

زمینه و هدف: آترواسکروزیس یک بیماری التهابی خودایمنی مزمن است که همچنان به عنوان شایع ترین علت مرگ و میر در جهان شناخته می شود. آترواسکروز روی دیواره عروق اثر گذاشته و منجر به بیماری های عروق کرونر قلب می شود. مطالعات اخیر نشان می دهند که پاسخ های ایمنی از جمله اتو آنتی بادی ها در بیماریزایی آترواسکروزیس دخالت می کنند. این مطالعه با هدف ارزیابی ارتباط بین سندرم حاد کرونری با سطح سرمی اتو آنتی بادی Anti-β2GP1 انجام شد.

روش بررسی: بررسی از نوع موردی - شاهدهی بود که در دو گروه و در مجموع بر روی ۱۷۹ شرکت کننده، شامل ۱۰۰ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۷۹ فرد سالم انجام شد. برای تمام افراد بیمار و سالم داوطلب پرسشنامه ای تکمیل گردید. نمونه خون تهیه و سرم تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰° C - نگهداری شد و با روش الیزا میزان اتو آنتی بادی Anti-β2GP1 در سرم گروه های مورد بررسی، برای هر کدام از کلاس های IgG و IgM بطور مجزا اندازه گیری شد. داده های به دست آمده به کمک آزمون های آماری t و آزمون دقیق فیشر تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: بر اساس نتایج در سرم ۶۸/۶٪ بیماران و ۴۸/۱٪ افراد سالم آنتی بادی از کلاس IgG علیه β2GP1 وجود داشت (P<۰/۰۱). در سرم ۴۳٪ بیماران و ۲/۵٪ از افراد سالم آنتی بادی از کلاس IgM علیه β2GP1 وجود داشت. نتایج این بررسی همچنین نشان داد که در سرم ۵۰/۰٪ از زنان بیمار و ۷۳/۲٪ از مردان بیمار (P<۰/۰۱) و از سوی دیگر در سرم ۴۸/۵٪ از زنان سالم و ۴۷/۸٪ از مردان سالم، آنتی بادی از کلاس IgG علیه β2GP1 وجود داشت (P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: یافته های ما نشان داد که بین سطح سرمی آنتی بادی علیه β2GP1 از کلاس IgG با سندرم حاد کرونری در بیماران ارتباط وجود دارد و احتمالاً آنتی بادی های ضد β2GP1 از کلاس IgG در روند ایجاد ضایعات عروقی منجر به سندرم حاد کرونری می توانند نقش داشته باشند.

واژه های کلیدی: اتو آنتی بادی، ایمونوگلوبین G، ایمونوگلوبین M، سندرم حاد کرونری.

مقدمه:

انفارکتوس میوکارد حاد و آنژین ناپایدار روی می دهد که منجر به ۵۱۵۰۰۰ مورد مرگ می شود. این بیماری بر روی دیواره رگها اثر گذاشته و منجر به بیماری های شریان کرونری قلب می شود. بطور عموماً اعتقاد بر آن است که در ایجاد آترواسکروزیس عوامل ژنتیکی و همچنین عوامل خطر ساز اکتسابی از نوع تعدیل پذیر، مانند سطح بالای کلسترول خون، فشار خون بالا، دیابت، چاقی،

آترواسکروزیس بیماری التهابی مزمن شریان های بزرگ و متوسط است که منجر به تشکیل پلاک در انتیمای شریان ها می گردد و می تواند بر جریان خون تاثیر بگذارد. آترواسکروزیس که اساس بیماری های کرونری قلب است، همچنان بعنوان مهمترین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی و رو به رشد شناخته می شود. در ایالات متحده به طور تقریبی سالیانه دو میلیون مورد

مصرف سیگار و کم تحرکی موثرند. این عوامل خطر ساز ممکن است برخی از مکانیزم های التهابی و تنظیم چربی را در میان دیواره رگها بر هم بزنند و به شروع و توسعه ضایعات آترواسکلروتیک کمک کنند. در این میان افزایش بیش از حد کلسترول خون سبب تجمع ذرات LDL در ماتریکس خارج سلولی شریان ها می شوند و این ذرات پس از اکسیده شدن شروع به رها کردن عواملی چون پراکسید ها و آلدئیدها می کنند. این عوامل با اثرات سمی خود منجر به ابراز موضعی ملکول های چسبان بر سطح سلول های اندوتلیال و فراخوانی سلول های مونوسیت و لنفوسیت T به محل انتمیای شریان می گردند. مونوسیت ها پس از مهاجرت در انتمیما بصورت ماکروفاژهایی بنام سلول های Foam تمایز می یابند که دارای پذیرنده های مختلف با قابلیت برداشت و بلع LDL اکسیده شده و سلول های بشدت صدمه دیده هستند. در صورتی که تجمع LDL اکسیده شده ادامه یابد این روند التهابی، مزمن شده و در نهایت با توسعه پلاک های فیبروماسکولار در انتمیای شریان سبب تنگی شریان یا حتی انسداد آن می گردد (۲،۱). مطالعات اخیر نشان می دهند که در بیماریزایی آترواسکلروزیس اتوآنتی ژن های متعدد و مختلفی می توانند این واکنش های ایمنی را براه بیاندازند، که از جمله آنها اتوآنتی ژن β2GPI می باشد (۴،۳). پروتئین β2GPI که به آن آپولیپوپروتئین H نیز می گویند، بعنوان کو فاکتور برای اتصال اتو آنتی بادی اختصاصی کاردیو لیپین، که در ارتباط با وقایع ترومبوزی رگها است ضروری می باشد (۵). اتوآنتی بادی ضد β2GPI از جمله آنتی فسفولیپیدها است که اکثر آنها در یک بیماری خود ایمنی بنام، سندرم آنتی فسفولیپید (APS) وجود دارند. از جمله خصوصیات سندرم APS بروز ترومبوآمبولی های سیاهرگی و سرخرگی و همچنین بیماری های بارداری مانند سقط جنین است. این سندرم بعنوان واسطه بین خود ایمنی و آترواسکلروزیس شناخته

شده است (۶). آنتی فسفولیپیدها در ارتباط با شکل های متعددی از بیماری های قلبی عروقی نظیر انفارکتوس میوکارد هستند (۷). با توجه به شیوع بالا و بروز رو به افزایش بیماری های کرونری قلب و اینکه یافتن عوامل خطر ساز جدید می تواند منافع درمانی بالقوه ای را در پی داشته باشد و همچنین با توجه به این که ممکن است حضور اتو آنتی بادی Anti-β2GPI بتواند بعنوان یک عامل پیشگویی کننده دارای اهمیت باشد و در عین حال با توجه به کافی نبودن مطالعات سرواپیدمیولوژیک در این زمینه در ایران، بر آن شدیم تا در این مطالعه ارتباط بین سندرم حاد کرونری با سطح سرمی اتوآنتی بادی Anti-β2GPI را در شهر گرگان مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش بررسی:

این بررسی از نوع موردی - شاهدهی بود که بصورت مقطعی در دو گروه بیمار و شاهد در سال ۱۳۸۶ در شهرستان گرگان انجام شد. نمونه گیری بصورت غیراحتمالی و گروه مورد، از بین بیماران بستری در بخش مراقبت های قلب بیمارستان پنجم آذر گرگان، انتخاب شدند. معیارهای ورود در افراد بیمار عبارت بود از: کلیه افرادی که در آنها انفارکتوس میوکارد (MI) و یا آئزین صدری ناپایدار (UA) بر مبنای شرح حال، معاینه، الکتروکاردیوگرافی سریال و اندازه گیری آنزیم های قلبی، توسط پزشک متخصص تشخیص داده شده بود و تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند. معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری های عفونی حاد، بیماری شدید کلیوی و کبدی، سرطان، بیماری های هماتولوژیک و عدم رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. معیارهای ورود در گروه شاهد شامل عدم ابتلا به بیماری های قلبی عروقی که بر مبنای شرح حال، معاینه بالینی، الکتروکاردیوگرام و در برخی موارد تست ورزشی در آنها ثابت شده بود، همچنین جور

بودن از نظر سن با بیماران و در نهایت تمایل به شرکت در مطالعه توسط فرد بود.

این مطالعه در مجموع بر روی ۱۷۹ شرکت کننده، شامل ۱۰۰ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۷۹ فرد سالم بررسی شد.

خون بیماران در مرحله بیماری و در زمان بستری تهیه شد و سرم تا زمان انجام آزمایش در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. آزمایشات سرولوژیک برای تعیین آنتی بادی های ضد $\beta 2GPI$ از کلاس های IgG و IgM به روش ELISA و با استفاده از کیت تجارتي (Genesis Diagnostics, U.K.) و طبق روش کار سازنده به انجام رسید. نمونه های سرم رقیق شده در مجاورت با آنتی ژن های انسانی $\beta 2GPI$ پوشیده شده در سطح چاهک های میکروتیتر، قرار داده شد. پس از شستشو و حذف اجزای سرمی متصل نشده، آنتی بادی ضد IgG و IgM انسانی کونژوگه شده با HRP به چاهک ها اضافه شد، تا به آنتی بادی های کلاس IgG و IgM متصل به آنتی ژن $\beta 2GPI$ از مرحله قبل وصل گردند. با شستشو مجدد کونژوگه های آزاد حذف می شوند و محلول حاوی تترا متیل بنزیدین (TMB) و سوبسترا آنزیم اضافه شد تا آنتی بادی اختصاصی متصل شده را مشخص کند. با افزودن محلول متوقف کننده به واکنش ها پایان داده شد و PH مناسب برای تغییر رنگ مهیا گردید.

چگالی نوری استانداردها، کنترل ها و نمونه ها با استفاده از میکرو پلیت-ریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه گیری شد.

اطلاعات توسط پرسشنامه، معاینه، تست های سرولوژیکی جمع آوری و جهت آنالیز آماری از آزمون های t - test و تست دقیق فیشر استفاده گردید.

یافته ها:

در بین مجموع ۱۷۹ نفر شرکت کننده، ۵۳ زن (۲۹/۶٪) و بقیه مرد بودند (۷۰/۴٪) بودند. در بین بیماران ۲۳ نفر زن و ۷۷ نفر مرد و در بین افراد کنترل ۳۰ زن و ۴۹ مرد حضور داشتند. میانگین سنی در گروه بیماران $56/88 \pm 1/11$ سال (۳۳ تا ۸۳ سال) و میانگین سنی در گروه سالم $53/06 \pm 1/3$ سال (۳۸ تا ۹۰ سال) بود ($P > 0/05$). بین سندرم حاد کرونری با فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ ، از کلاس IgG، که ارتباط معنی داری وجود داشت ($P < 0/01$). بین فراوانی آنتی بادی اختصاصی $\beta 2GPI$ از کلاس IgG با سندرم حاد کرونری در بیماران مرد ارتباط معنی داری وجود داشت ($P < 0/01$). بین سندرم حاد کرونری با فراوانی آنتی بادی $\beta 2GPI$ از نوع IgM، ارتباط معنی دار وجود نداشت. بین فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ ، ایزوتایپ IgG با سندرم حاد کرونری در بیماران زن، نیز ارتباط وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: درصد فراوانی آنتی بادی های ضد $\beta 2GPI$ از کلاس های IgG و IgM در سرم افراد بیمار و شاهد

گروه	افراد بیمار			افراد سالم		
	مرد	زن	کل	مرد	زن	کل
IgG	۷۳/۲*	۵۰/۰	۶۸/۶*	۴۷/۸	۴۸/۵	۴۸/۱
IgM	۳/۶	۷/۱	۴/۳	۴/۳	۰/۰	۲/۵

* $P < 0/01$ نسبت به گروه شاهد (افراد سالم).

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی حضور آنتی بادی های ضد β2GPI در دو کلاس IgM و IgG به طور همزمان و منفرد نسبت به کل افراد شرکت کننده

کل افراد	شاهد	مورد	گروه نوع آنتی بادی
۳/۳۵٪	۱/۳۴٪	۲/۰۱٪	هر دو آنتی بادی مثبت
۵۴/۳۶٪	۲۴/۱۶٪	۳۰/۲۰٪	فقط IgG مثبت*
۰	۰	۰	فقط IgM مثبت
۴۲/۲۹٪	۲۷/۵۳٪	۱۴/۷۶٪	هر دو آنتی بادی منفی**

$P < 0.01^{**}$ ، $P < 0.01^{*}$ بین دو گروه

داده شده بود که احتمالاً آنتی بادی علیه β2GPI از کلاس IgG در ارتباط با بیماری های کرونری قلب می باشد.

در مطالعه Afek و همکارانش نشان داده شد موش های ایمونیزه شده با پروتئین β2GPI تیتراهای بالایی از آنتی بادی ضد β2GPI را نشان می دهند که در مقایسه با موش های غیر ایمونیزه شده دارای ضایعات وسیع تر آترواسکلروزی می باشند و این ضایعات حاوی تعداد زیادی از سلول های CD4+T می باشد (۸). آنتی بادی ضد β2GPI، در حضور β2GPI، جریان ورود LDL اکسیده را بدخل ماکروفاژهای Foam شتاب می دهد (۹). در بررسی Veres و همکارانش نشان داده شد که فراوانی آنتی بادی ضد β2GPI در افراد مبتلا به سندرم حاد کرونری (ACS) بطور معنی داری بالاتر از افراد کنترل است و این افزایش در مردان و همچنین افراد جوان تر بیشتر است (۱۰). اتو آنتی بادی های ضد β2GPI، از کلاس IgG می توانند با افزایش جذب OxLDL (اکسیده) سبب تشدید آترواسکلروزیس شوند (۱۱). در بررسی متآنالیزی که توسط گروه Galli و همکارانش در زمینه ارزش آنتی بادی

یکی از یافته های قابل توجه در این بررسی عدم حضور همزمان هر دو کلاس IgM و IgG از آنتی بادی ضد β2GPI درصد بالاتری از افراد سالم و بطور تقریبی دو برابر افراد بیمار بود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار و بسیار قوی است. اگر چه این آنتی بادی ها بصورت فقط IgG و همزمان IgM و IgM در مجموع در ۲۵/۵ درصد از افراد سالم مشاهده گردید، اما عدم حضور هر دو کلاس IgG و IgM در افراد سالم بسیار بیشتر از افراد بیمار بود (جدول شماره ۲).

بحث:

اصلی ترین یافته ما، در بررسی مقایسه ای سطح سرمی اتو آنتی بادی علیه β2GPI در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان نشان می دهند که، بین سندرم حاد کرونری در بیماران مرد با سطح سرمی آنتی بادی علیه β2GPI، از کلاس IgG رابطه وجود دارد. وجود رابطه بین سندرم حاد کرونری در بیماران مرد با سطح سرمی آنتی بادی علیه β2GPI در این مطالعه مطابق با یافته های متعدد از سایر بررسی ها می باشد. در آن مطالعات نشان

ضد $\beta 2\text{GPI}$ بعنوان عامل خطر ترومبوز به انجام رسید، نشان داده شد که آنتی بادی از کلاس IgG در ارتباط با ترومبوز می باشد و این ارتباط بویژه در بیماران مبتلا به SLE بسیار بالا است (۱۲). نتایج بررسی های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به ایسکیمی قلبی (IHD) نشان داد که سطح آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ در افراد کنترل بطور معنی داری کمتر از افراد بیمار است (۱۳). نتایج مطالعه Bhattacharyya و همکارانش در هند بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به SLE نشان داد عمده ترین آنتی بادی در سرم این افراد، آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG بود، که در ۵۱/۱ درصد از موارد وجود داشت. همچنین در سرم ۷۳/۶ درصد از این بیماران که دارای ترومبوز بودند، آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ حضور داشت. آنها در این مطالعه به این نتیجه رسیدند که آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ در سرم این بیماران خطر ترومبوز را افزایش می دهد و از این رو برای همه این موارد باید درمان پیشگیرانه ضد ترومبوزی مد نظر قرار گیرد (۱۴). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (AR) به انجام رسید نشان داده شد که آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ یک فاکتور خطر مهم در ایجاد آترواسکلروزیس در این بیماران است. نتایج بررسی آنها نشان داد که در سرم ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به AR آنتی بادی های ضد $\beta 2\text{GPI}$ وجود دارد در صورتی که در سرم ۷/۵ درصد از افراد کنترل سالم این آنتی بادی ها وجود دارند. در این مطالعه بیشترین تفاوت مربوط به آنتی بادی های کلاس IgG و IgA بود (۱۵). نتایج چندین مطالعه نشان داد که آنتی بادی های ضد $\beta 2\text{GPI}$ در روند سندرم حاد کرونری دخالت دارند و شیوع این آنتی بادی ها در سرم افراد مبتلا به سندرم حاد کرونری بیشتر از افراد سالم است (۱۶). مطالعات سرواپیدمیولوژیکی در باره نقش آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG در بیماری های کرونری قلب، نتایج متناقضی را به بار آورده است. بنابراین بررسی

برخی دیگر از محققین نشان داد که ارتباطی بین سرم مثبت بودن علیه آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG و بیماری های کرونری قلب وجود ندارد. نتایج بدست آمده از مطالعه برنامه قلب هونولولو نشان می دهد که فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG در بیماران قلبی در مقایسه با افراد کنترل تفاوت معنی داری ندارد (۱۷). نتایج مطالعه Ranzolin نشان داد که فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG در افراد مبتلا به سکته قلبی نسبت به افراد کنترل کمتر است و از این رو با توجه به معنی دار بودن این یافته نتیجه گرفتند که این آنتی بادی احتمالاً نقش پیشگیرانه از سکته قلبی داشته باشد. در مقابل در این مطالعه فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgA در میان ۸۲ بیمار ۲۶/۸ درصد و در همان تعداد از افراد سالم ۱۴/۶ درصد بود (۱۸). در دو مطالعه بزرگ که بطور جداگانه توسط Vaarala و Limaye به انجام رسید، آنها نیز نقش آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG را در ارتباط با بیماری های کرونری قلبی غیر محتمل دانستند (۱۹،۲۰).

یکی از یافته های قابل توجه در این بررسی عدم حضور همزمان هر دو کلاس IgG و IgM از آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ در درصد بالاتری از افراد سالم و بطور تقریبی دو برابر افراد بیمار بود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار و بسیار قوی است. اگر چه این آنتی بادی ها بصورت فقط IgG و همزمان IgG و IgM در مجموع در ۲۵/۵ درصد از افراد سالم مشاهده گردیده است، اما عدم حضور هر دو کلاس IgG و IgM در افراد سالم بسیار بیشتر از افراد بیمار است و فقدان این آنتی بادی ها می تواند نشان دهنده این موضوع باشد که این آنتی بادی ها به نوعی در ایجاد بیماری دخالت می نمایند.

از آنجایی که در این مطالعه هیچگونه ارتباطی بین آنتی بادی های ضد $\beta 2\text{GPI}$ و سایر عوامل خطر موثر در ایجاد سندرم حاد کرونری بدست نیامد، از این رو به نظر می رسد که این

اتوآنتی بادی ها و بویژه از کلاس IgG، احتمالاً نقشی مستقل در روند ایجاد ضایعات عروقی کرونر قلب داشته باشند.

می توانند نقش داشته باشند. در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر و بویژه از نوع آینده نگر است تا در کنار سایر عوامل خطر به بررسی نقش این گروه از اتوآنتی بادی ها بپردازند.

نتیجه گیری:

یافته های ما نشان داد که بین سطح سرمی آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ از کلاس IgG با سندرم حاد کرونری در بیماران ارتباط وجود دارد و احتمالاً آنتی بادی های ضد $\beta 2GPI$ از کلاس IgG در روند ایجاد ضایعات عروقی منجر به سندرم حاد کرونری

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله از حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان و همکاری بخش مراقبت های قلب و آزمایشگاه مرکز آموزشی و درمانی پنجم آذر شهر گرگان تشکر می نمایند.

منابع:

1. Cannon CP. The next step in cardiovascular protection. *Atheroscler Suppl.* 2003 Dec; 4(5): 3-9.
2. Nilsson J, Fredrikson GN. Atherosclerosis. *Autoimmunity.* 2004 Jun; 37(4): 351-5.
3. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo M. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006 Mar; 5(3): 195-201.
4. Su J, Georgiades A, Wu R, Thulin T, de Faire U, Frostegard J. Antibodies of IgM subclass to phosphorylcholine and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 2006 Sep; 188(1): 160-6.
5. Matsuura E, Igarashi M, Igarashi Y, Nagae H, Ichikawa K, Yasuda T, et al. Molecular definition of human $\beta 2$ -glycoprotein I ($\beta 2$ -GPI) by cDNA cloning and inter-species differences of $\beta 2$ -GPI in alternation of anticardiolipin binding. *Int Immunol.* 1991 Dec; 3(12): 1217-21.
6. George J, Shoenfeld Y. The anti-phospholipid (Hughes) syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus.* 1997; 6(7): 559-60.
7. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies: are they atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiology.* 2003; 207(1): 13-6.
8. Afek A, George J, Shoenfeld Y, Gilburd B, Levy Y, Shaish A, et al. Enhancement of atherosclerosis in beta-2 glycoprotein I -immunized apolipoprotein E- deficient mice. *Pathobiology.* 1999; 67(1): 19-25.
9. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Nishi S, Koike T. Involvement of $\beta 2$ -glycoprotein- I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol.* 1997 Mar; 107(3): 569-73.
10. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus.* 2004; 13(6): 423-7.
11. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005 Nov; 112(21): 3337-47.
12. Galli M, Luciani B, Bertolini G, Barbui T. Anti- $\beta 2$ -glycoprotein 1, antiprotrombin antibodies and risk of the thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2003; 102: 2717-23
13. Farsi A, Domeneghetti MP, Fedi S, Capanni M, Giusti B, Marcucci R, et al. High prevalence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity.* 1999; 30(2): 93-8.

14. Bhattacharyya M, Kannan M, Biswas A, Kumar A, Saxena R. β 2 Glycoprotein 1 in Indian Patients with SLE. Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Apr; 11(2): 223-6.
15. Pahor A, Hojs R, Holc I, Ambrozic A, Cucnik S, Kveder T, et al. Antiphospholipid antibodies as a possible risk factor for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Immunobiology. 2006; 211(9): 689-94.
16. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Rev. 2007; 6(6): 379-86.
17. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. β 2-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. Stroke. 2001 Aug; 32(8): 1701-6.
18. Ranzolin A, Bohn JM, Norman GL, Manenti E, Bodanese LC, von Muhlen CA, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies as risk factors for acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2004 Aug; 83(2): 141-4, 137-40.
19. Limaye V, Beltrame J, Cook R, Gillis D, Pile K. Evaluation of antibodies to beta2-glycoprotein 1 in the causation of coronary atherosclerosis as part of the antiphospholipid syndrome. Aust NZ J Med. 1999 Dec; 29(6): 789-93.
20. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. Lupus. 1998; 2(7): S132-4.